



GROUPE FRANÇAIS DE
PNEUMO-CANCÉROLOGIE

avec le soutien institutionnel de

Roche

8^{èmes} Rencontres de

FORMATION SCIENTIFIQUE

en Oncologie Thoracique du GFPC





avec le soutien
institutionnel de



12 décembre 2014
Session n° 1

Prise en charge des patients EGFR mutés: peut-on rester simple ?

Radj Gervais

Centre François Baclesse, Caen

r.gervais@baclesse.unicancer.fr





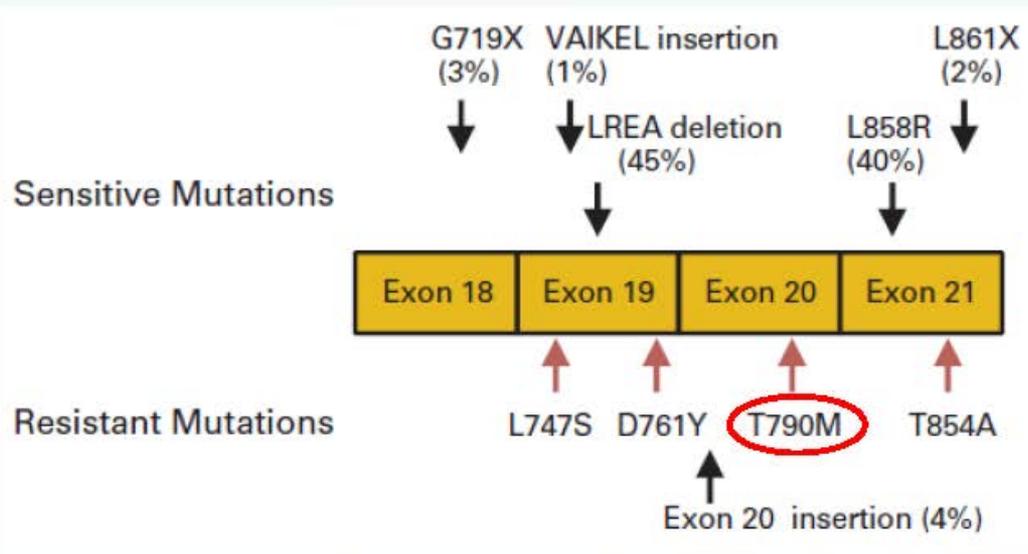
avec le soutien
Institutionnel de

Roche

Liens d'intérêt

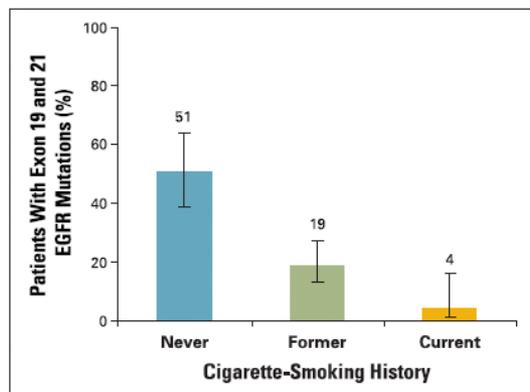
- **Advisory Board : Boehringer-Ingelheim, Pfizer, MSD**
 - **Symposia : Boehringer-Ingelheim, Roche, Pfizer, Astra-Zeneca**
-
- **Co-investigateur de l'essai LUX-Lung 7, TIGER-X,
Investigateur principal de l'essai FLARE**

Les mutations de l'EGF-R



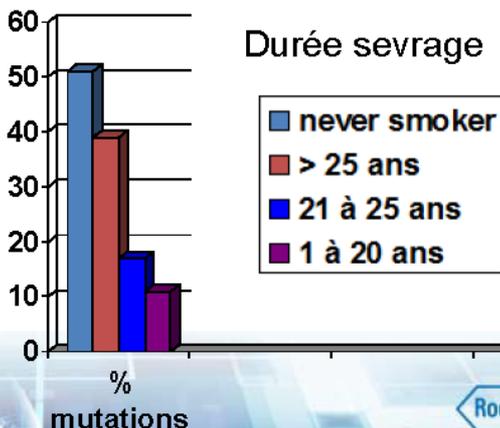
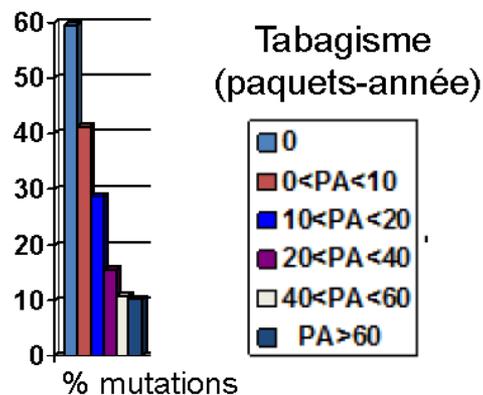
Tous les adénocarcinomes, quelque soit le statut tabagique

Incidence des mutations EGFR chez fumeurs et anciens fumeurs (Caucasiens et adénocarcinomes)



52% 15% 6%

40% de l'ensemble des mutations chez fumeurs et ex-fumeurs



IPass (36% testés, 60% EGFR+)	
Population	Est- Asiatique
CT	Carboplatine Paclitaxel

First SIGNAL (31% testés, 44% EGFR+)	
Population	Coréenne
CT	Cis + gemcitabine

NEJ 002	
Population	Japonaise
CT	Carbo + paclitaxel

WJTOG 3405	
Population	Japonaise
CT	Cis + docetaxel



OPTIMAL	
Population	Chinoise
CT	Carbo + gemcitabine

EURTAC	
Population	Caucasienne
CT	Cis/Carbo + gemcitabine/docetaxel



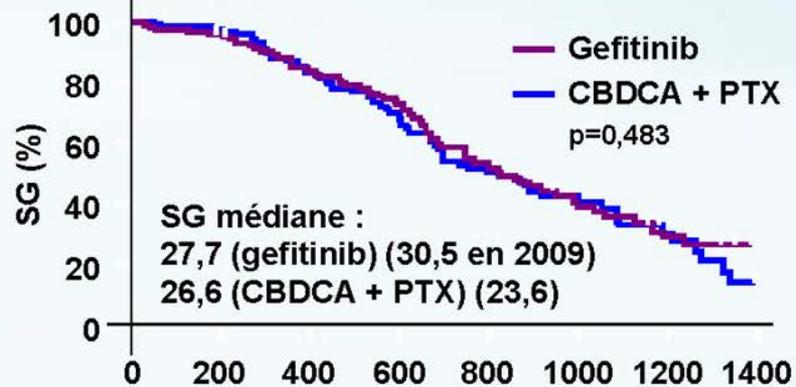
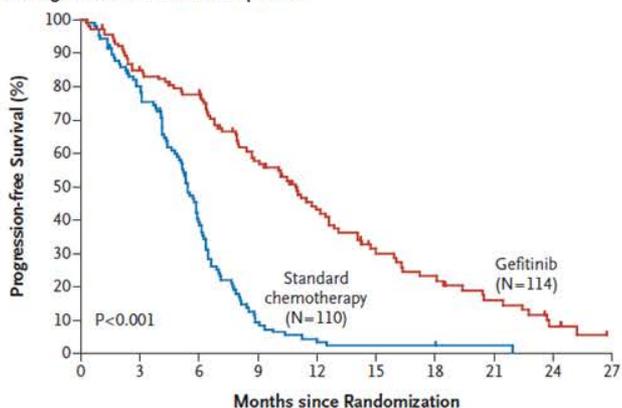
LUX-Lung 3	
Population	Caucasienne et Asiatique
CT	Cis + pemetrexed

LUX-Lung 6	
Population	Asiatique
CT	Cis + gemcitabine

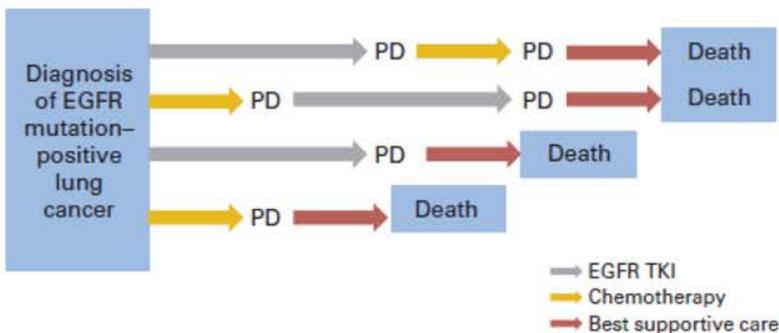


NEJ 002

A Progression-free-Survival Population



Cross-over 90 et 96%
(TKI->CT et CT->TKI)



Maemondo et al. *N Engl J Med* 2010;362:2380-8

Yoshioka et al, ASCO 2014 Abstr 8117



Alors, pourquoi faire des TKI EGFR en 1^{ère} ligne?

- SSP
 - Taux de réponse
 - Toxicité
 - Qualité de vie
-
- TKI EGFR utilisable quelque soit le PS^{1a}, quelque soit l'âge^{1b}
 - Retarde l'apparition de métastases cérébrales²
 - Réponse rapide^{3a,b}
 - Rapport coût-efficacité favorable⁴

(1a) Okuma et al. *AntiCancer Res* 2013;33:5057-64; (1b) Maemondo et al. *J Thor Oncol* 2012;7:1417-22

(2) Heon et al. *Clin Canc Res* 2012;18:4406

(3a) Imai et al; *AntiCancer Res* 2013;33:3279, (3b) Chang *Biomed J*, 2014 Sept

(4) D'après Vergnenègre et al., abstr. O16.03 actualisé (Lung Sydney)

Sempé
Rien n'est simple



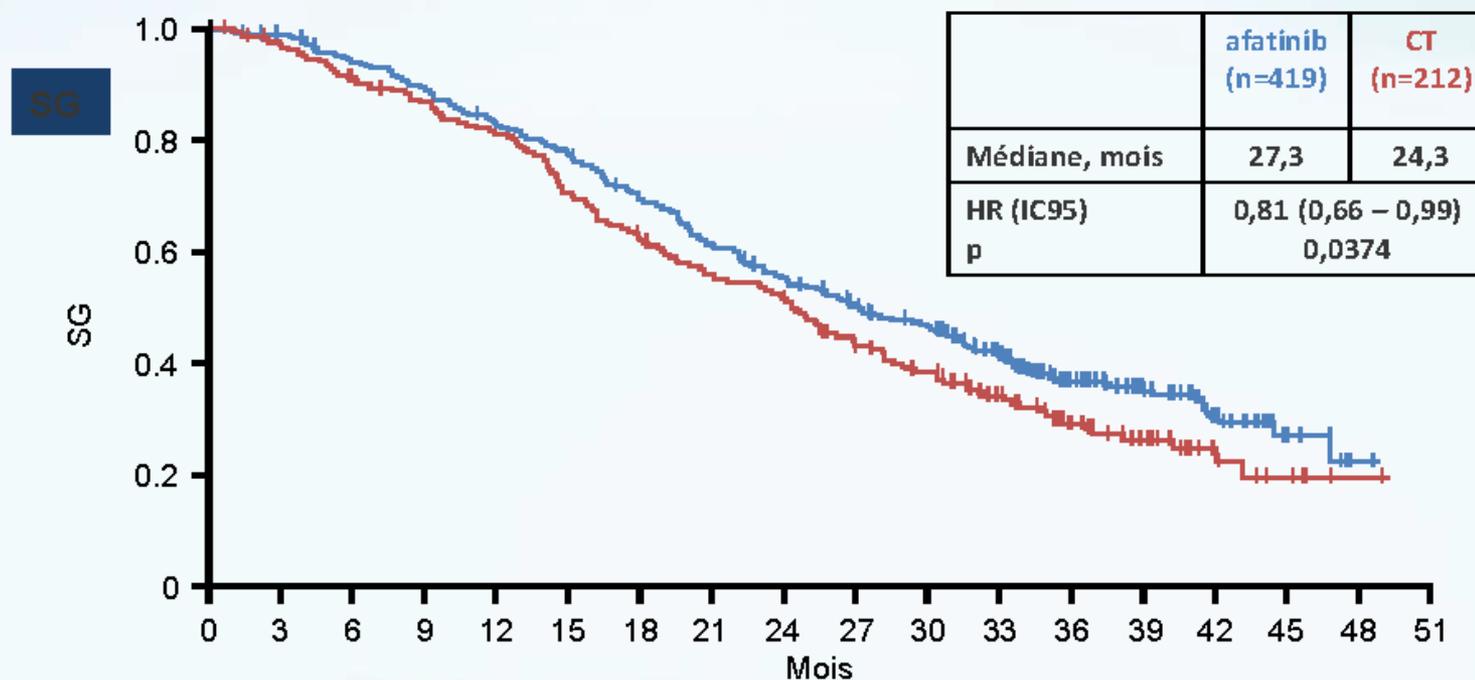
fluo

Toutes les mutations sont-elles égales?



Analyse poolée LUX-Lung 3 et 6 (1)

- L'afatinib a significativement prolongé la SG dans la population totale des mutés *EGFR*

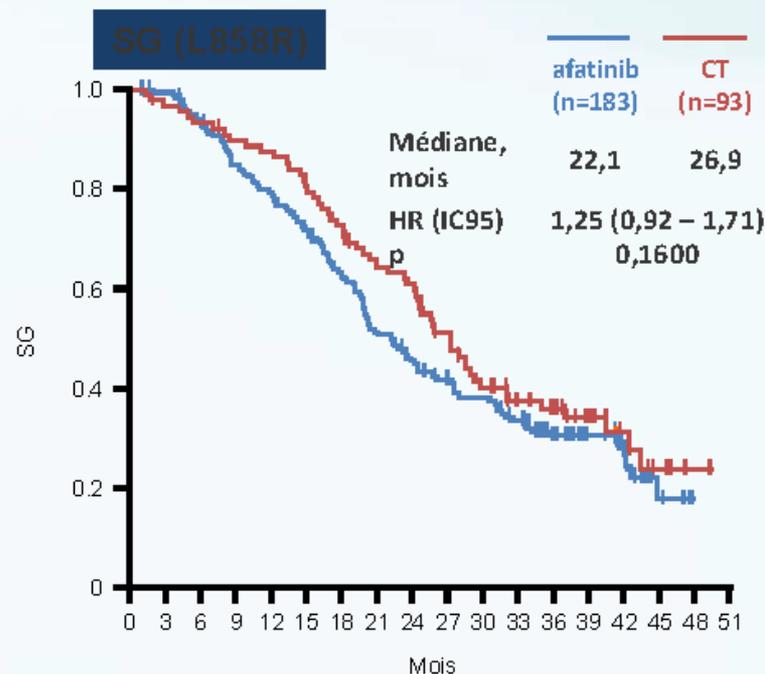
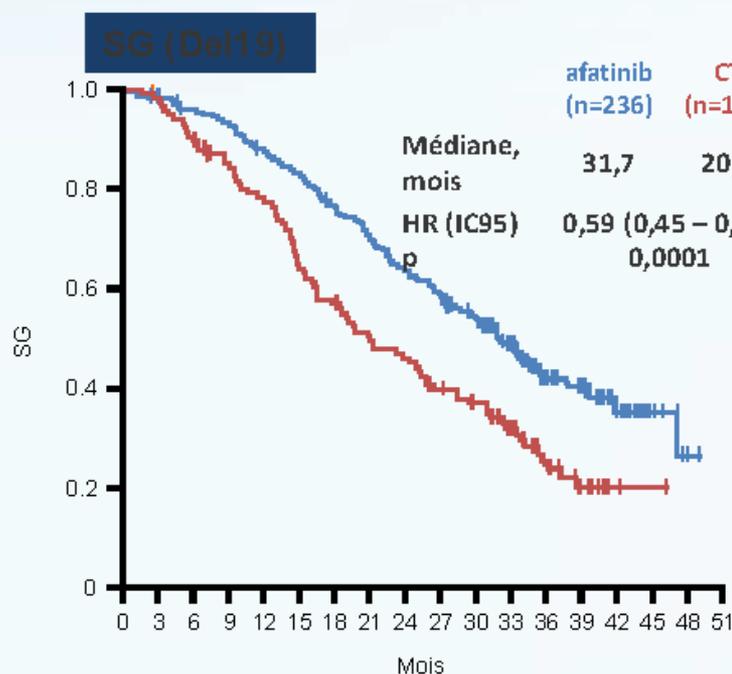


Patients	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51
afatinib	419	411	390	371	343	320	284	251	225	201	181	141	77	58	33	9	1	0
CT	212	199	185	173	162	141	124	110	101	83	70	52	34	23	10	5	1	0

Yang et al, J Clin Oncol 2014; 32 (suppl 5; abstr 8004)

Analyse poolée LUX-Lung 3 et 6 (2)

L'afatinib a significativement prolongé la survie chez les patients avec délétion 19 mais pas chez ceux ayant une mutation L858R



Patients

	afatinib	CT
afatinib	236 230 223 217 202 192 173 160 145 131 117 90 50 38 22 6 1 0	119 113 103 95 87 72 63 55 51 43 38 27 14 9 1 1 0 0
CT		

Patients

	afatinib	CT
afatinib	183 181 167 154 141 128 111 91 80 70 64 51 27 20 11 3 0 0	93 86 82 78 75 69 61 55 50 40 32 25 20 14 9 4 1 0
CT		

IPass (36% testés, 60% EGFR+)	
Population	Est-Asiatique
CT	Carboplatine Paclitaxel

First SIGNAL (31% testés, 44% EGFR+)	
Population	Coréenne
CT	Cis + gemcitabine

Les mutations mineures

NEJ 002	
Population	Japonaise
CT	Carbo + paclitaxel

WJTOG 3405	
Population	Japonaise
CT	Cis + docetaxel

Gefitinib →

OPTIMAL	
Population	Chinoise
CT	Carbo + gemcitabine

EURTAC	
Population	Caucasienne
CT	Cis/Carbo + gemcitabine/docetaxel

← Erlotinib →

LUX-Lung 3	
Population	Caucasienne et Asiatique
CT	Cis + pemetrexed

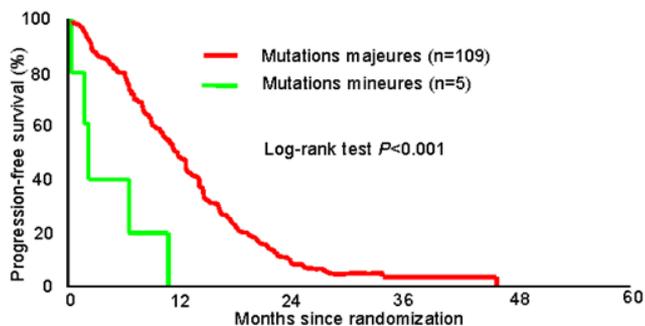
LUX-Lung 6	
Population	Asiatique
CT	Cis + gemcitabine

← Afatinib →

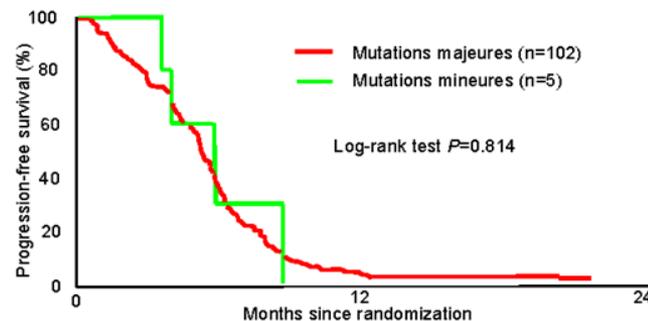
Les mutations mineures

NEJ
002

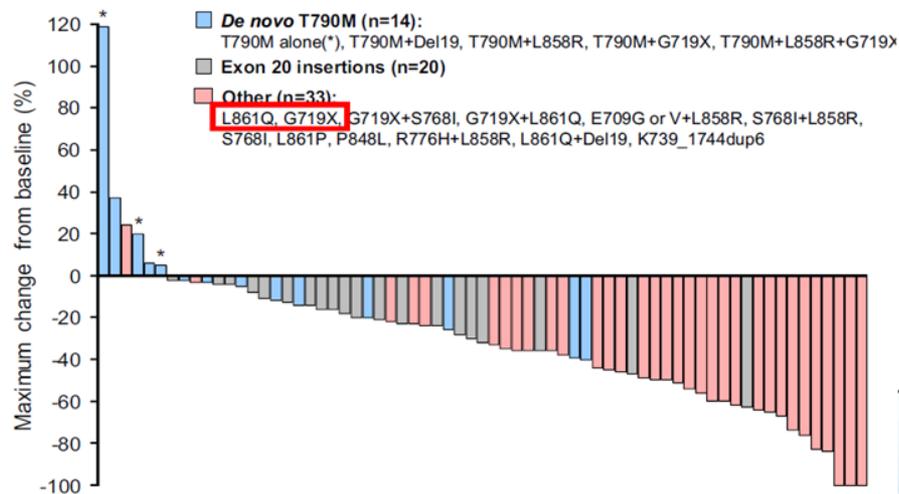
A. Gefitinib arm



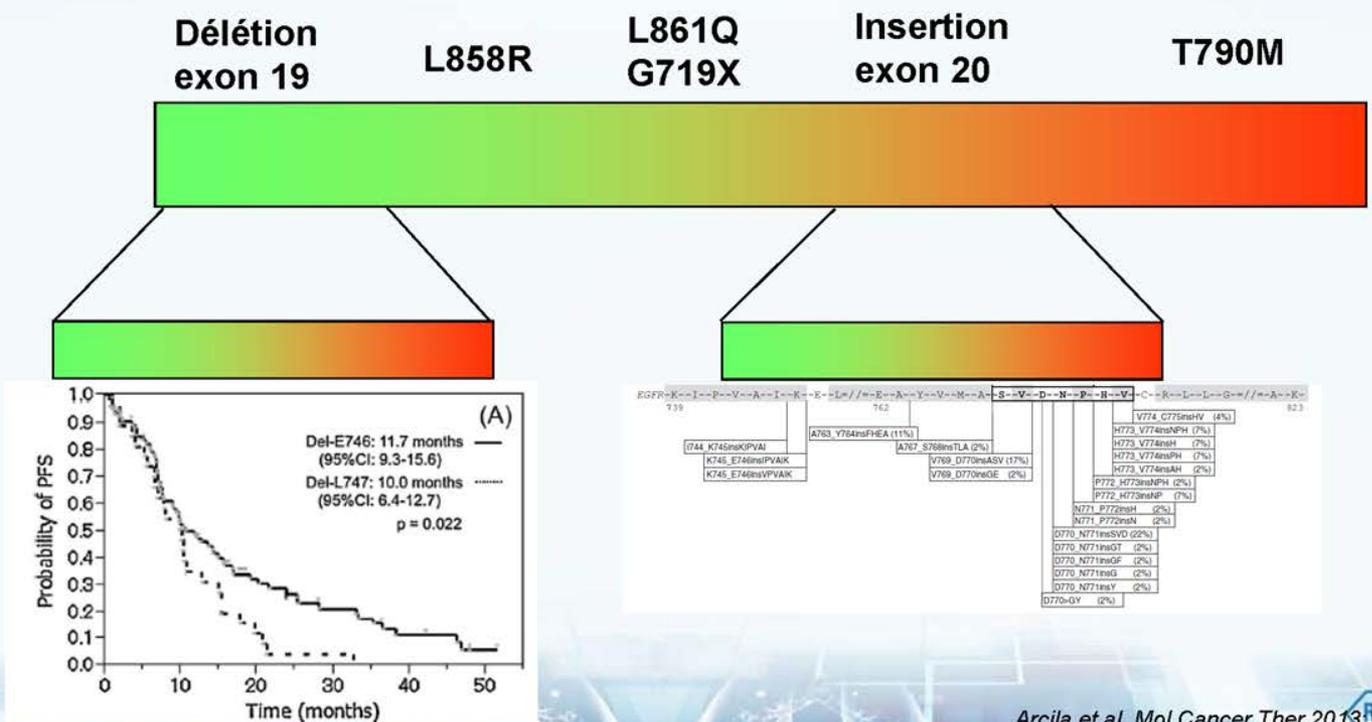
B. Carboplatine-paclitaxel arm



LUX-Lung
2,3 et 6



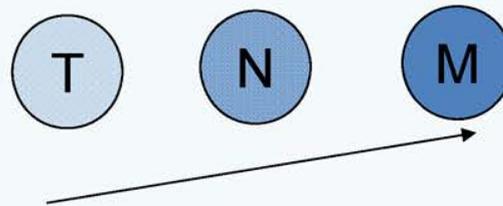
La sensibilité aux TKI EGFR: un continuum



-
- Une tumeur négative pour l'EGFR est-elle vraiment négative??

Discordance « spatiale » du statut EGFR en cas de tumeur de stade IV

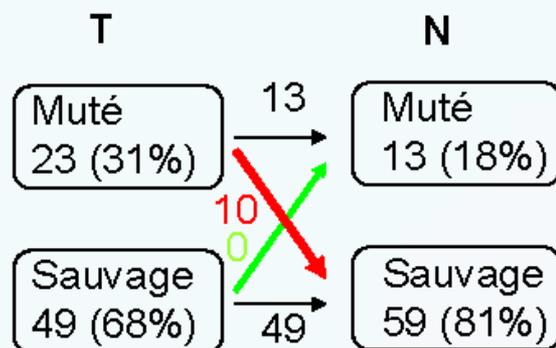
- Meta-analyse de 9 études, sur un total de 707 patients
- Taux de discordance de 12% entre le T et le N



Valeur prédictive de
l'efficacité des TKIs EGFR

Discordance « spatiale » du statut EGFR en cas de tumeur réséquée

- 72 CBNPC réséqués
 - PNA-LNA-PCR
 - TKI EGFR lors de la rechute



10 cas discordants (13,9%)

Réponse au Gefitinib

T+N+ T+N-

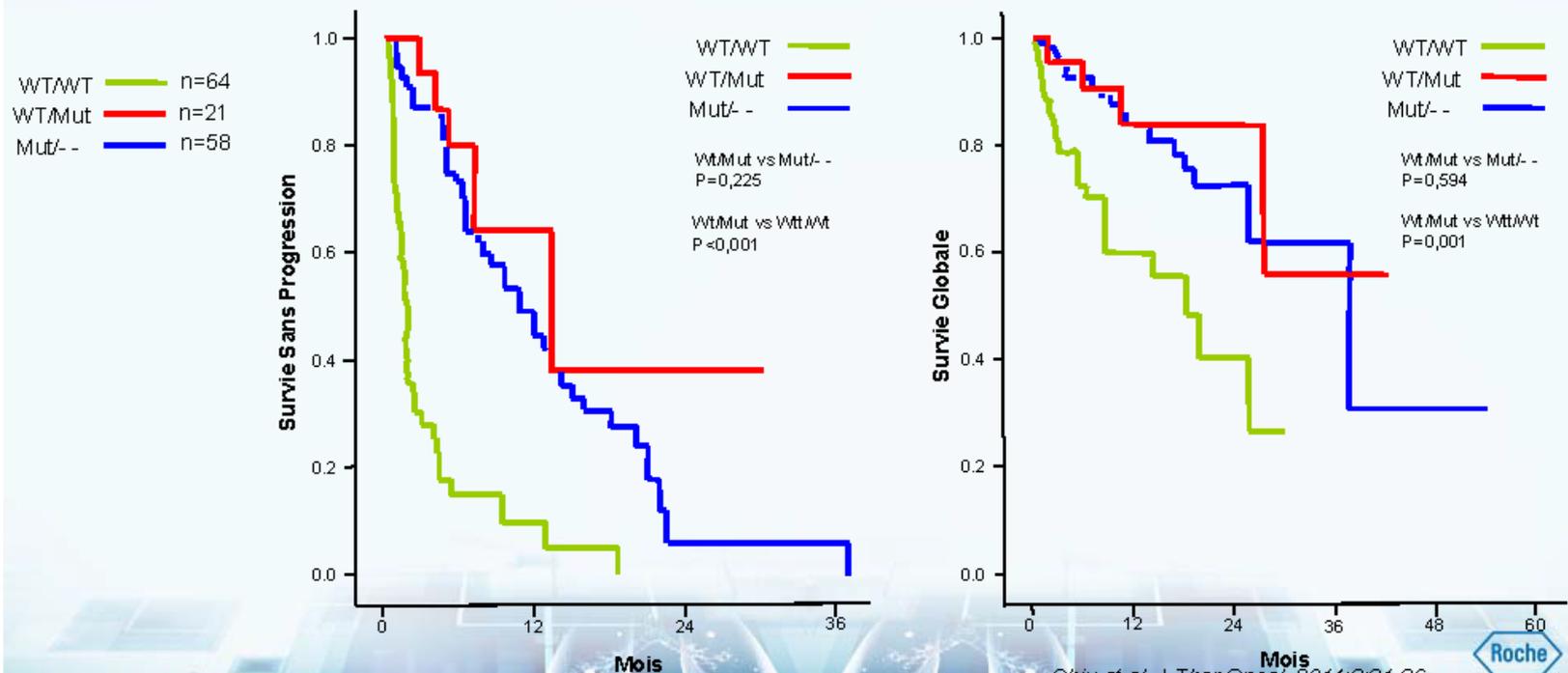
CR	1	3
PR	6	1
SD	2	0
PD	0	4
RR (%)	77,8	50
DCR (%)	100	50

17 patients ont reçu Gefitinib
lors de la rechute

D'après Nakata et al., abstr. P1.01-008 actualisé (Lung Sydney)

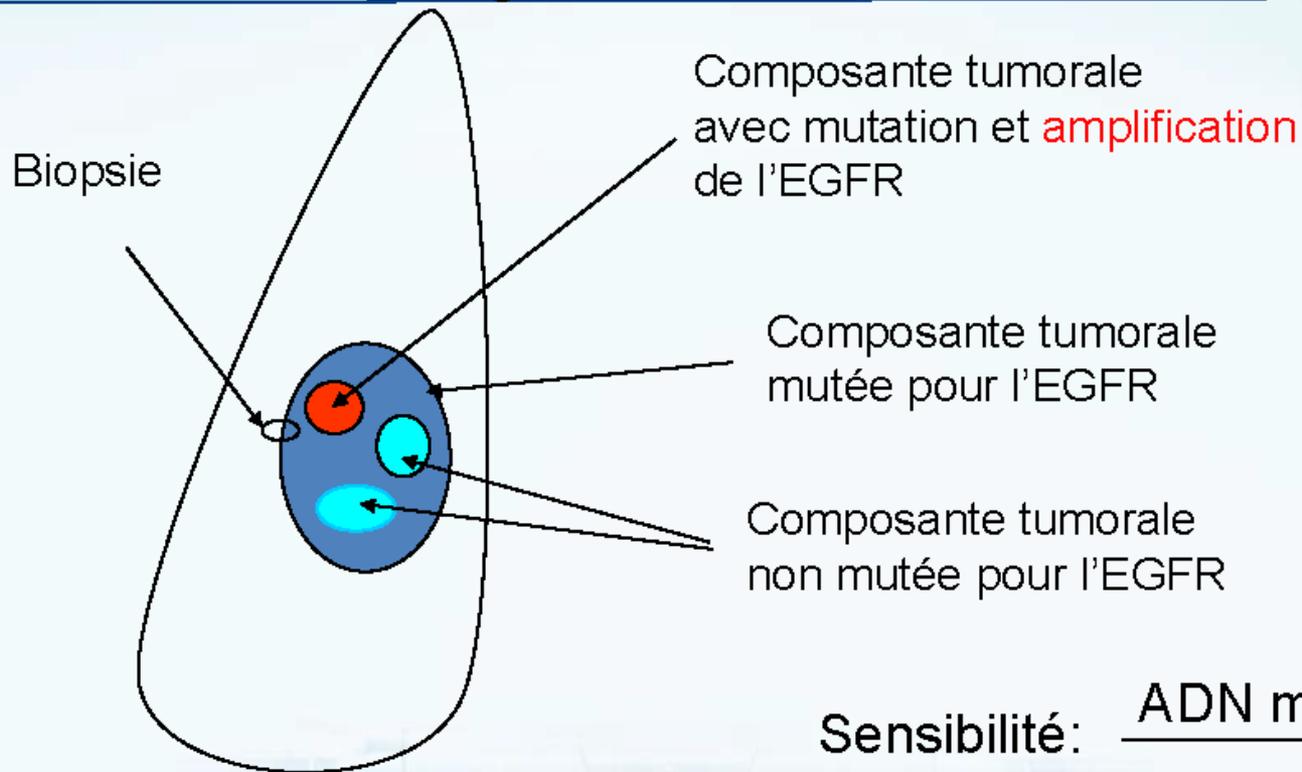
Discordance du statut EGFR selon la technique utilisée

- Détermination du statut EGFR par séquençage, puis par SARM en cas de négativité



Sensibilité des techniques de biologie moléculaire
 liée au nombre minimal de cellules tumorales?

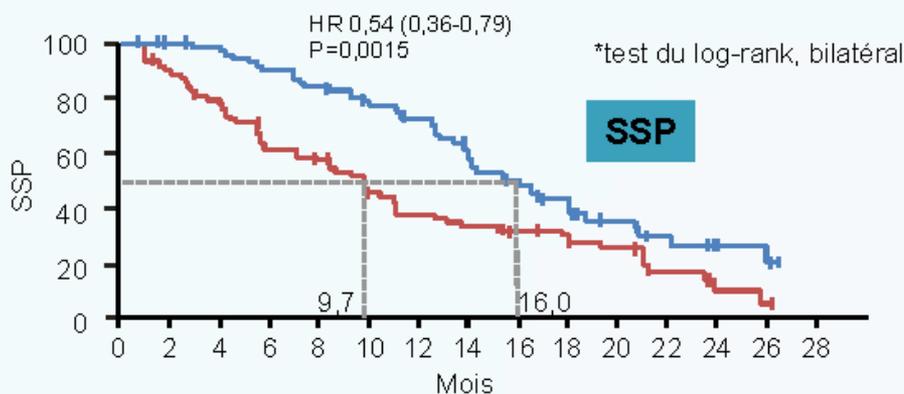
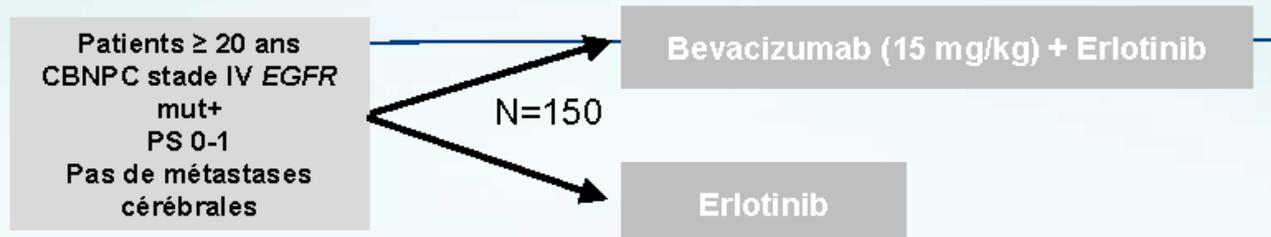
Hétérogénéité intra-tumorale



Sensibilité: $\frac{\text{ADN muté}}{\text{ADN wt}}$

plutôt que nombre minimal de cellules tumorales

Erlotinib vs Erlotinib + Bevacizumab



Toxicités	EB vs E %
AE \geq G3	91 vs 53
SAE	24 vs 25
HTA \geq G3	60 vs 10
Protéinurie \geq G3	8 vs 0
Rash G3-4	25 vs 20
Hémorragie G3-4	3 vs 0

Survie globale en attente

La(es) résistance(s)
secondaire(s)

Sempé

Tout se complique



folio

La définition de la résistance secondaire (selon Jackman)

- **1. Traitement préalable par TKI-EGFR**
- **2. Une des conditions suivantes**
 - A. tumeurs positive pour une mutation activatrice (exon 19, L858R, G719X, L861Q,...)
 - B. Bénéfice objectif d'un traitement par TKI EGFR
 - I. réponse partielle ou complète documentée (RECIST ou OMS), ou
 - II. Bénéfice clinique significatif et durable (≥ 6 mois) (maladie stable selon critères RECIST ou OMS) après début gefitinib ou erlotinib
- **3. Progression systémique (RECIST ou OMS) sous traitement par gefitinib ou erlotinib au cours des 30 derniers jours**
- **4. Pas de traitement systémique depuis arrêt gefitinib ou erlotinib**

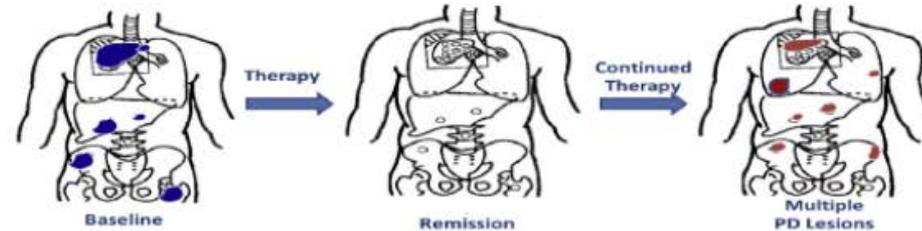
... à améliorer ! (selon Mok)

- 1. Traitement préalable par TKI-EGFR
- 2. Une des conditions suivantes
 - A. tumeurs positive pour une mutation activatrice (exon 19, L858R, G719X, L861Q,...)
 - B. Bénéfice objectif d'un traitement par TKI EGFR
 - I. réponse partielle ou complète documentée (RECIST ou OMS), ou
 - II. Bénéfice clinique significatif et durable (≥ 6 mois) (maladie stable selon critères RECIST ou OMS) après début gefitinib ou erlotinib
 - Selon les critères RECIST, l'apparition d'une ou plusieurs nouvelles lésions constitue une progression, pas rare de voir apparaître de petits nodules...
- 3. Progression systémique (RECIST ou OMS) sous traitement par gef ou erlo au cours des 30 derniers jours
- 4. Pas de traitement systémique depuis arrêt gefitinib ou erlotinib

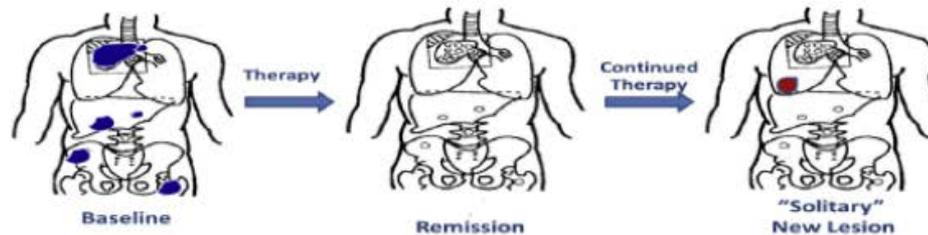
La résistance secondaire du point de vue du clinicien/radiologue

PD Subtype

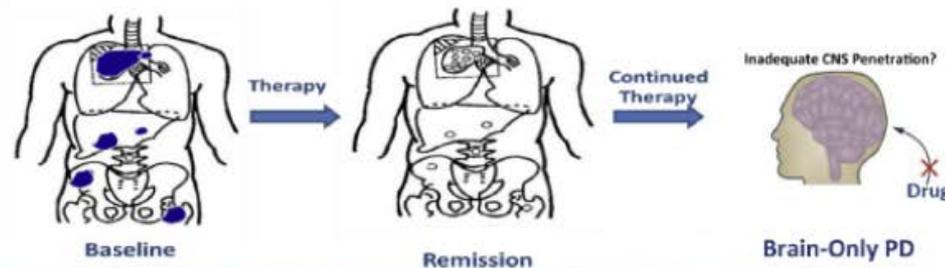
Systemic PD



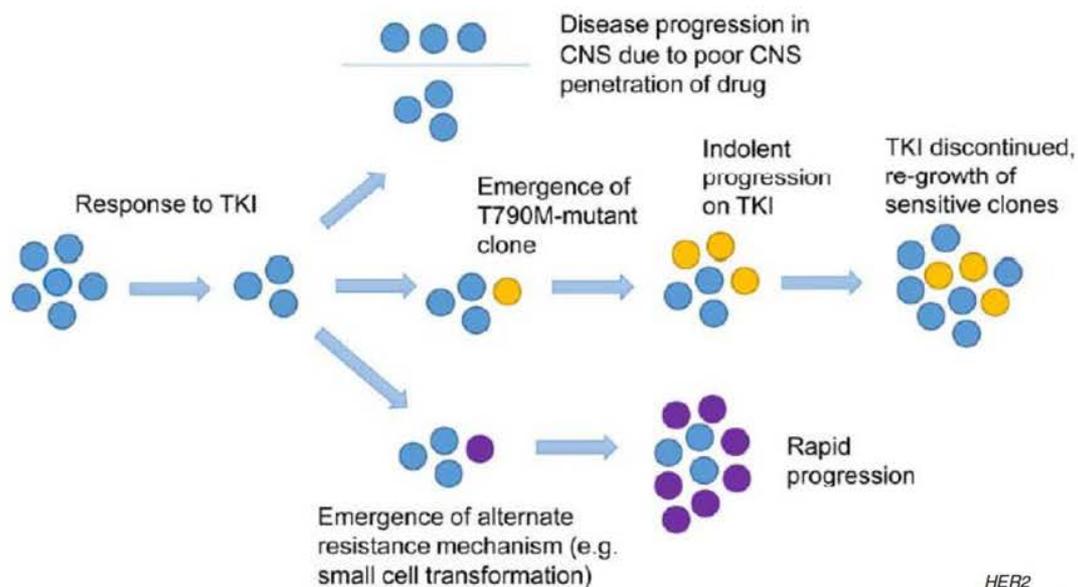
Oligo-PD



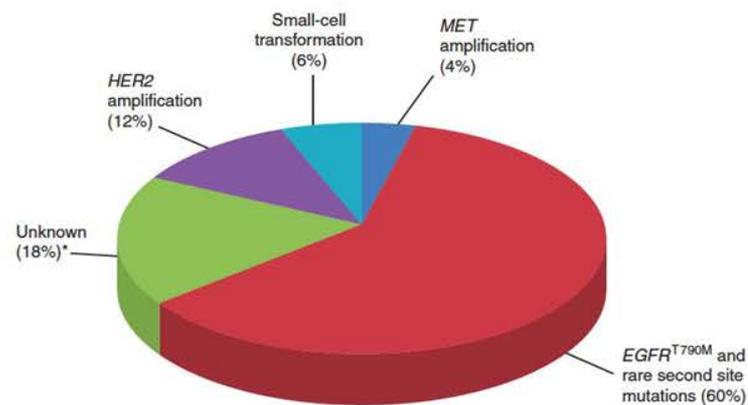
CNS Sanctuary PD



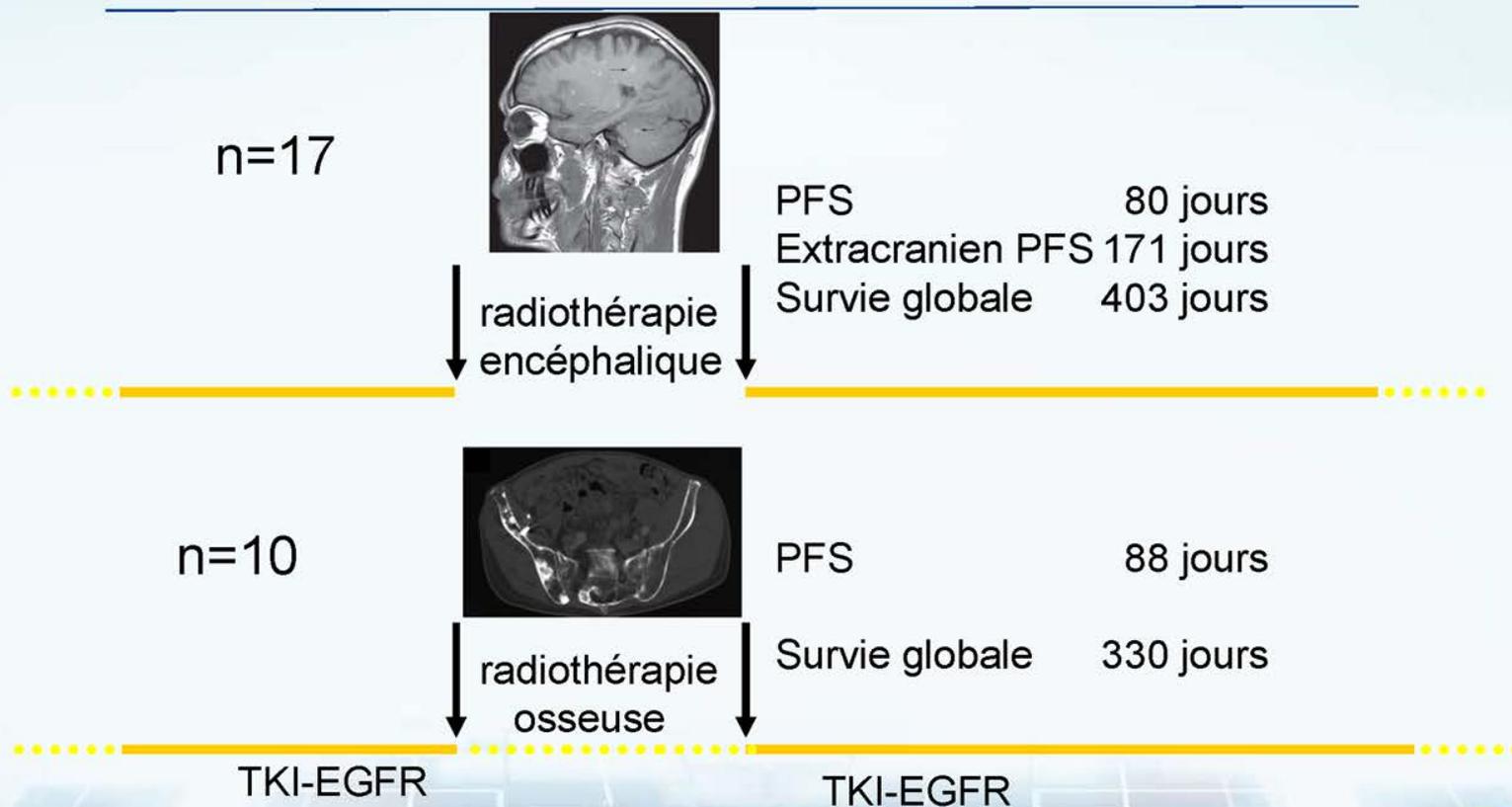
La résistance secondaire du point de vue du pathologiste/biologiste



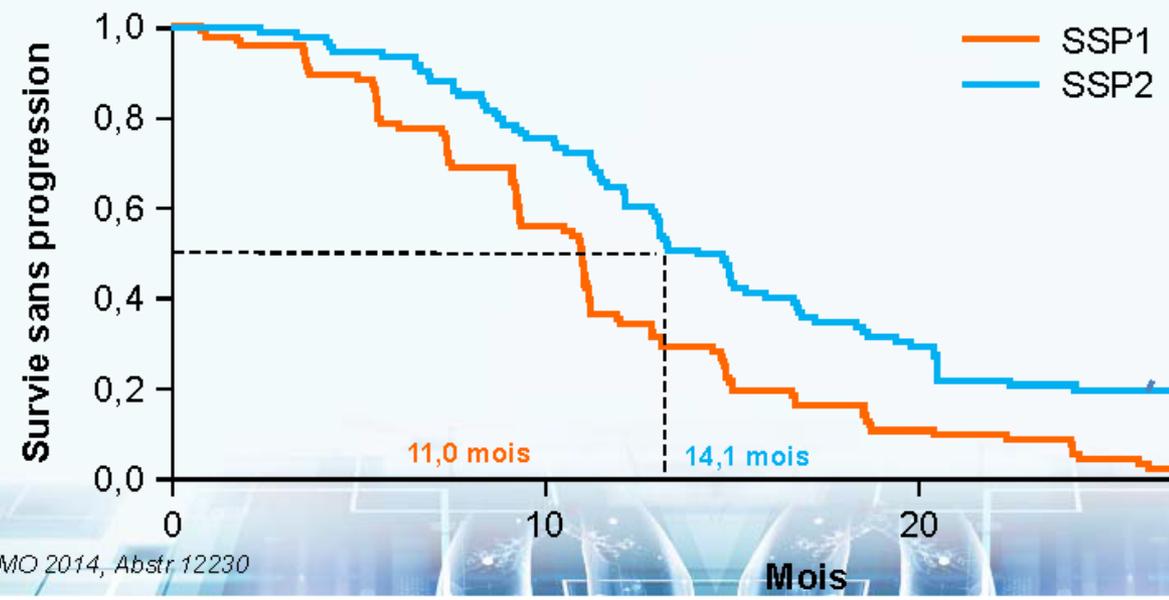
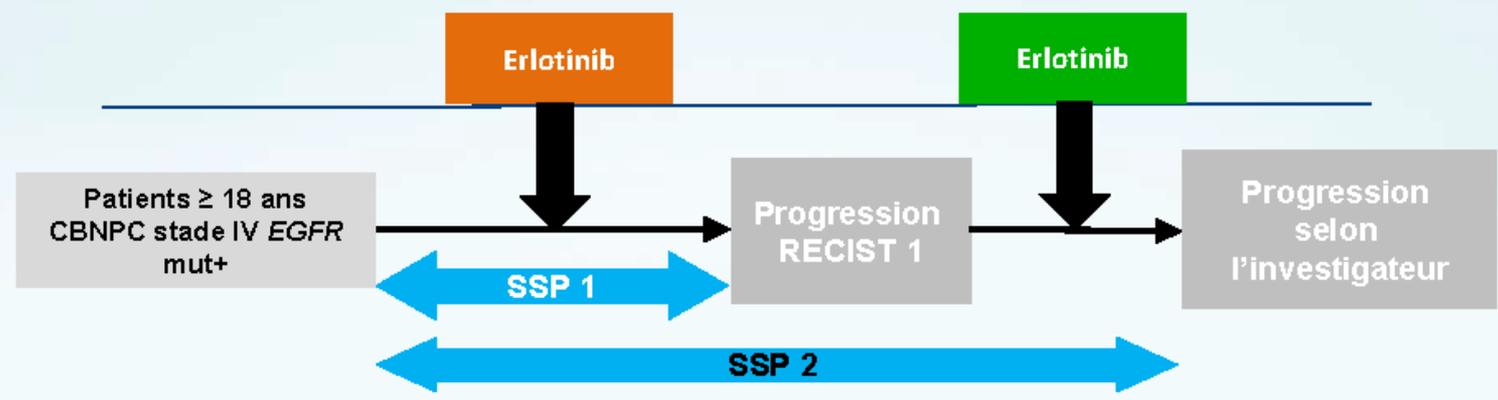
Rebiopsies



Rechutes osseuses/cérébrales isolées : oligo progression



ASPIRATION : poursuite de l'EGFR TKI au-delà de la progression RECIST



Park, ESMO 2014, Abstr 12230



ASPIRATION : poursuite de l'EGFR TKI au-delà de la progression RECIST

- Analyse **exploratoire** recherchant des différences entre les deux groupes

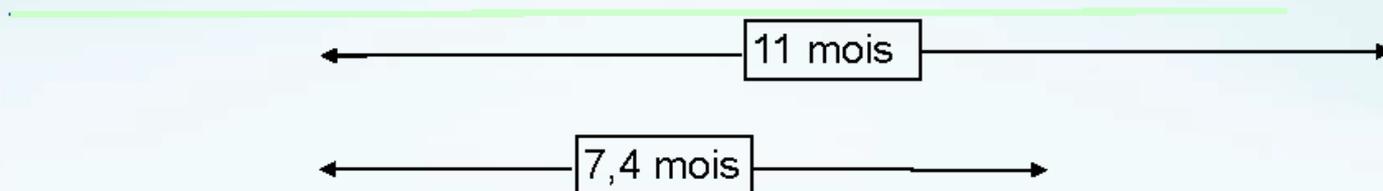
	Erlo post progression n=93	Arrêt Erlo à la progression n=78	P
Rechute lors diagnostic du stade IV, n (%)	15 (16.1)	3 (3.8)	0.0091
SSP1 (mois)	11.0 (95% CI 9.1–11.0)	7.4 (95% CI 5.6–9.2)	0.0096
Importance de la réponse* (%)	- 48.7 [†]	- 42.2 [†]	0.0389
Temps jusqu'à la meilleure réponse (jours)	56	59	0.8840
Temps de la meilleure réponse à la SSP1 (jours)	169	113	0.0047
ECOG 0/1 à SSP1 (%)	95.7	78.2	0.0005
Persistance toxicité de grade ≥ 3 à SSP1 (%)	19.4	19.2	0.9837

*L'importance de la réponse est la diminution maximale en % à partir de la baseline de la somme des diamètres des lésions cibles pour chaque patient avant la survenue de la 1^{ère} progression.

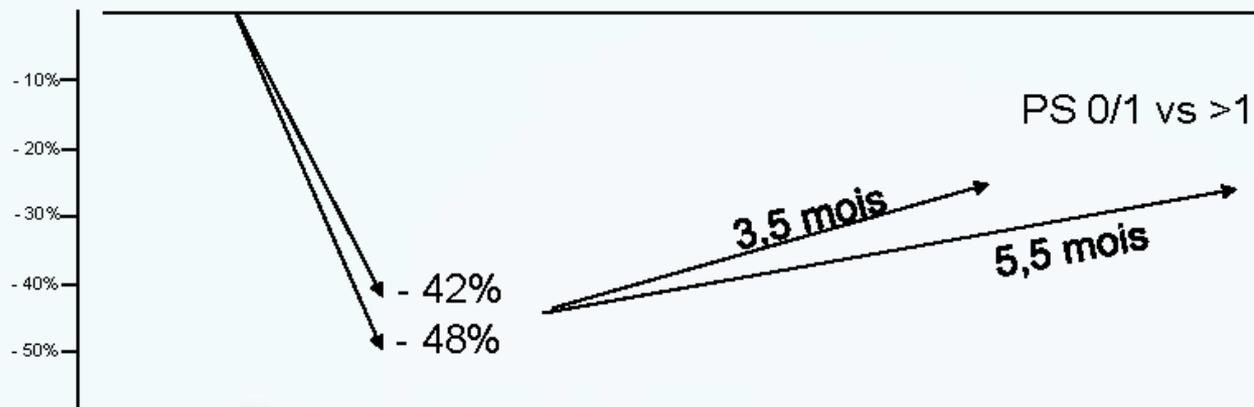
[†]n=90, [‡]n=70

Data cut-off 14 Feb 2014

ASPIRATION : poursuite de l'EGFR TKI au-delà de la progression RECIST



Rechute vs
stade IV d'emblée

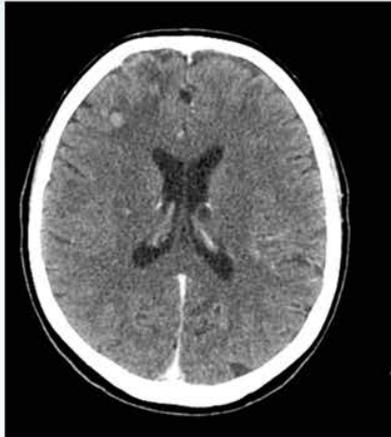


Ce schéma de progression ne tient compte que du volume tumoral et pas de l'apparition de nouvelles lésions

- **Peut-on mieux faire au niveau cérébro-méningé ?**

L'hydrocéphalie: une forme trompeuse de rechute méningée

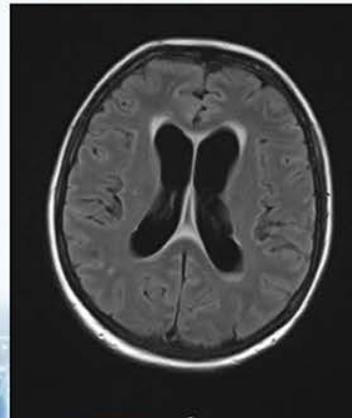
- Hydrocéphalie sans autres signes radiologiques de méningite K



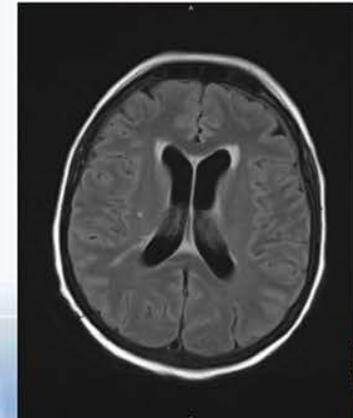
Janvier 2010



Août 2010



Septembre 2010



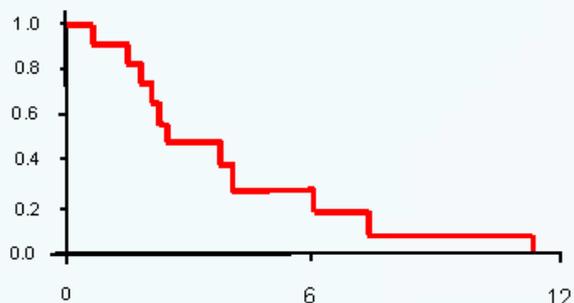
Escalade de dose TKI EGFR pour progressions cérébro-méningées

Kawamura (n=13)

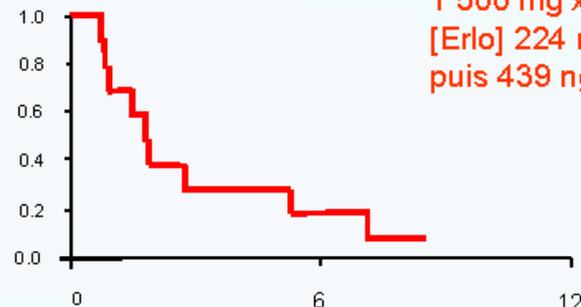
- ▲ Progressions méningées
- ▲ Erlotinib 200 mg/2 jours => 600 mg/4 jours
- ▲ RP 30%, RM 30%, SD 10%
- ▲ 7 améliorations neurologiques
- ▲ Temps médian jusqu'à progression au SNC: 3,5 mois
- ▲ SG: 6,5 mois (IC95: 2,5-12,4)

Jackman (n=10)

- ▲ Progressions cérébro-méningées
- ▲ Erlotinib 1 000 à 1 500 mg/7 jours
- ▲ 1 RP, 2 SD
- ▲ Temps médian jusqu'à progression au SNC: 1,7 mois, (extrêmes: 0,6-7,0)
- ▲ SG: 5,5 mois (extrêmes 0,6-16,6)



Temps médian jusqu'à progression au SNC (mois)



Temps médian jusqu'à progression au SNC (mois)

Cessot et al.
 1 500 mg x 2/sm
 [Erlotinib] 224 ng/ml
 puis 439 ng/ml

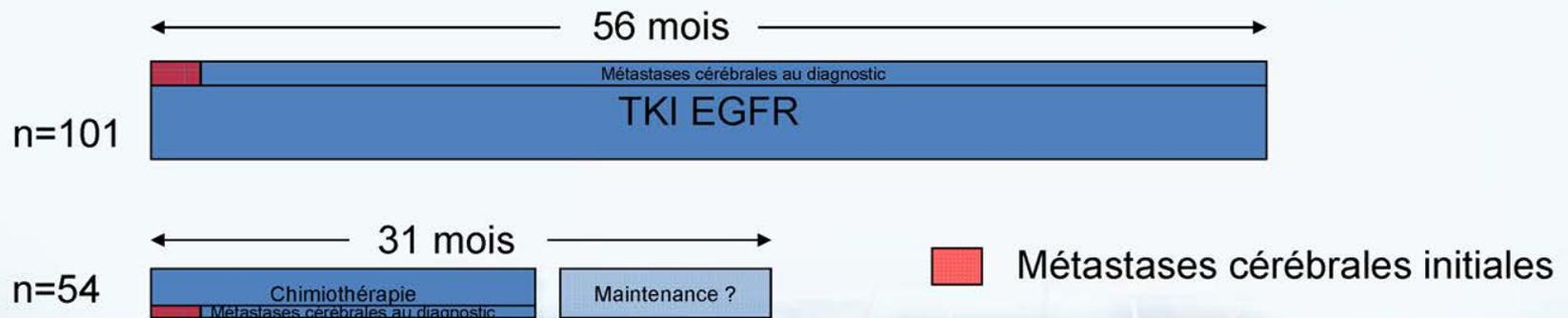
Kawamura et al.; ASCO 2013 Abstr 8098

Jackman et al.; ASCO 2013 Abstr 8116

Cessot et al.; Ann Oncol 2014;25:2093

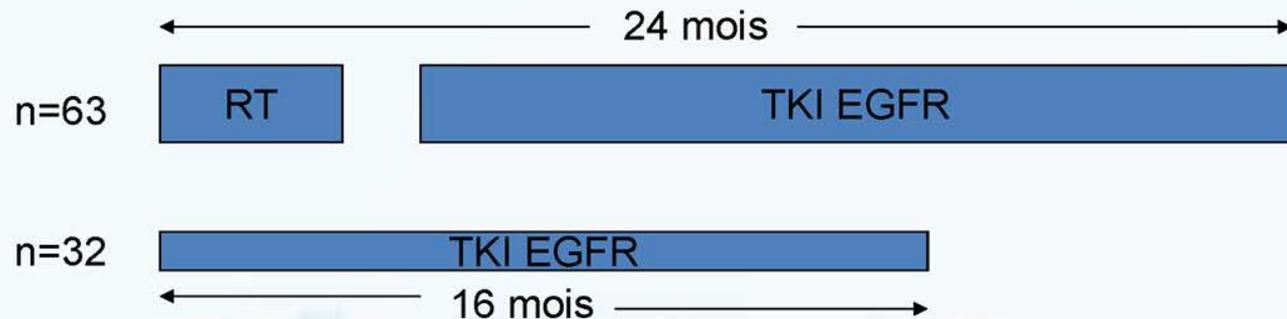
Le contrôle cérébral est meilleur avec les TKI qu'avec la chimiothérapie

- Temps jusqu'à progression cérébrale
- 23% des patients avaient des métastases cérébrales au diagnostic
- 88% des patients ayant des métastases cérébrales au diagnostic ont reçu une RT initiale

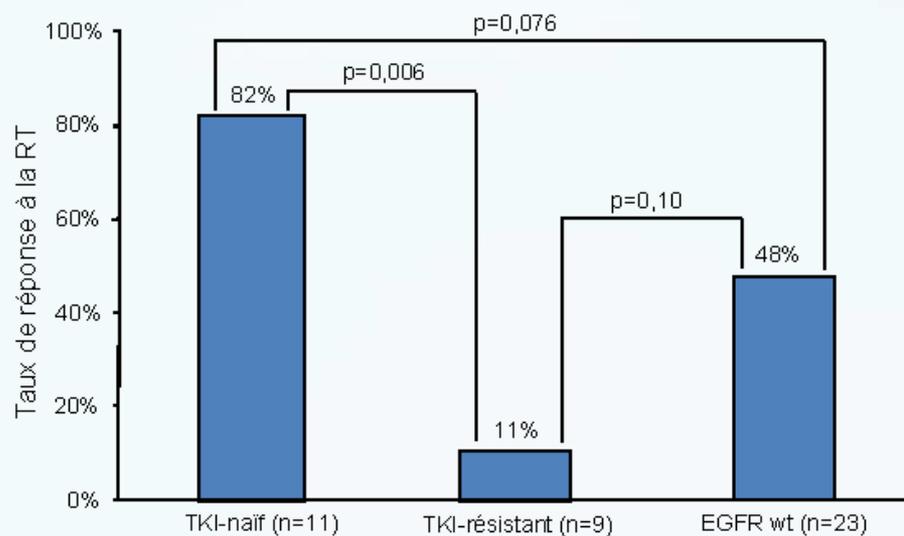


TKI EGFR vs RT

- Temps jusqu'à progression cérébrale
- 100% des patients avaient des métastases cérébrales au diagnostic
- Le nombre et le volume des métastases cérébrales étaient plus important dans le groupe RT initiale

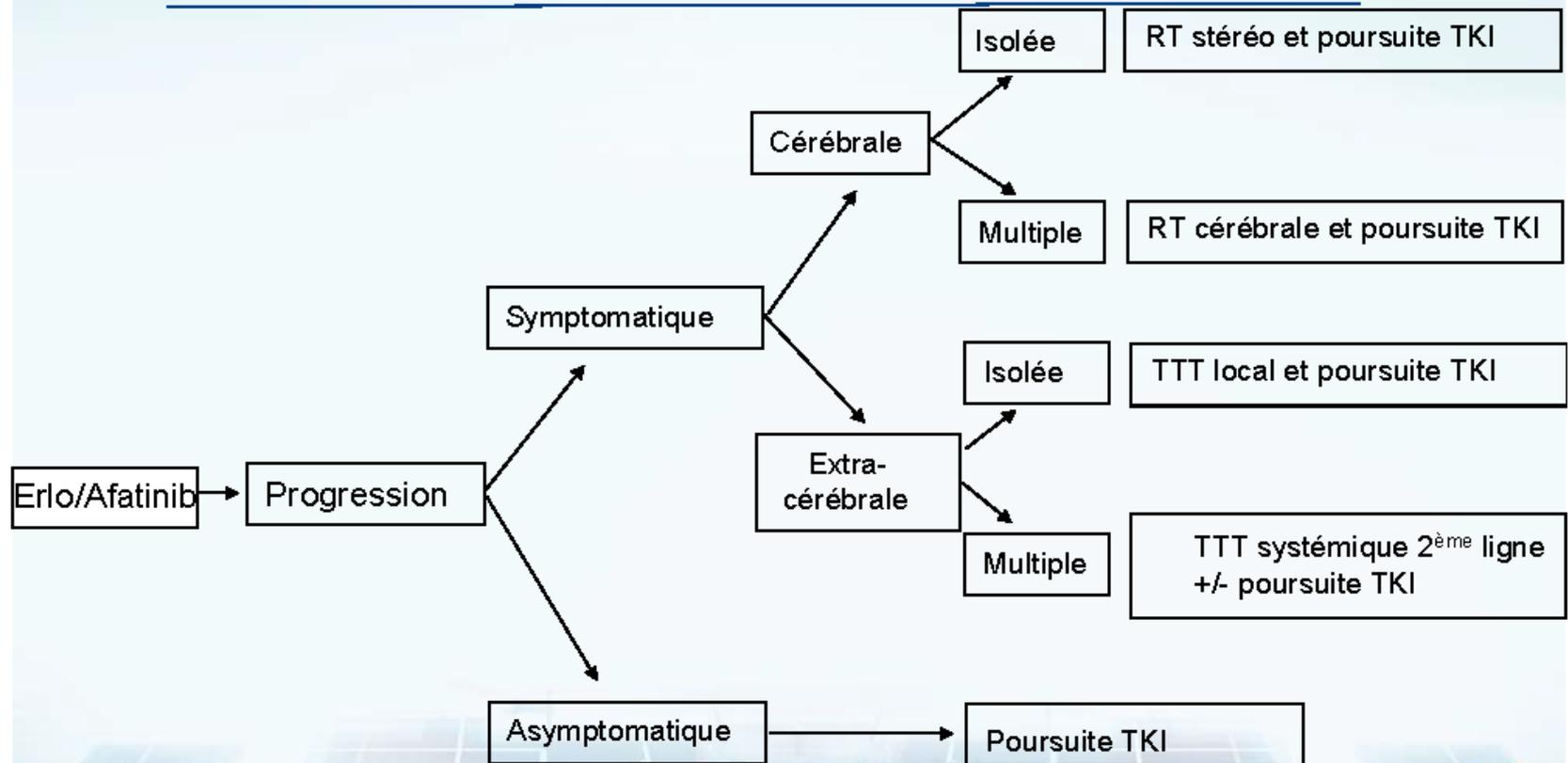


Quelle est l'efficacité de la RT en cas de résistance secondaire ?

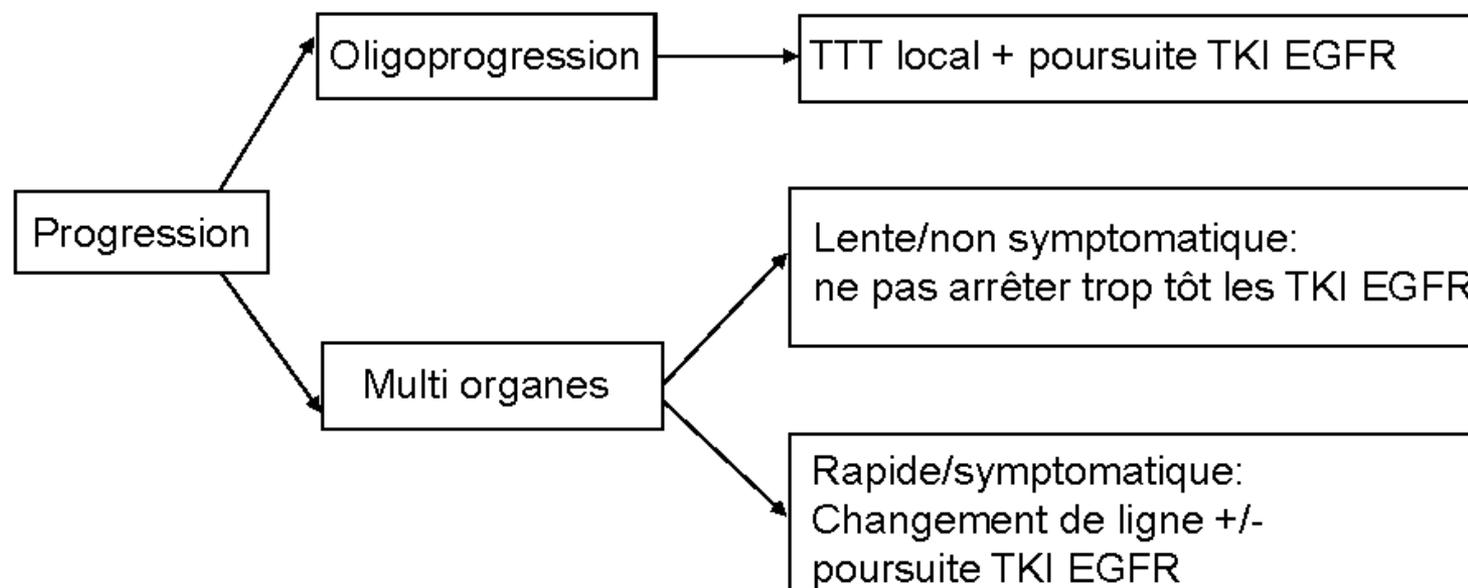


Hirata et al, *Anticancer Res* 2013;1649-56

Recommandations NCCN 2014



Si TKI EGFR en 1^{ère} ligne



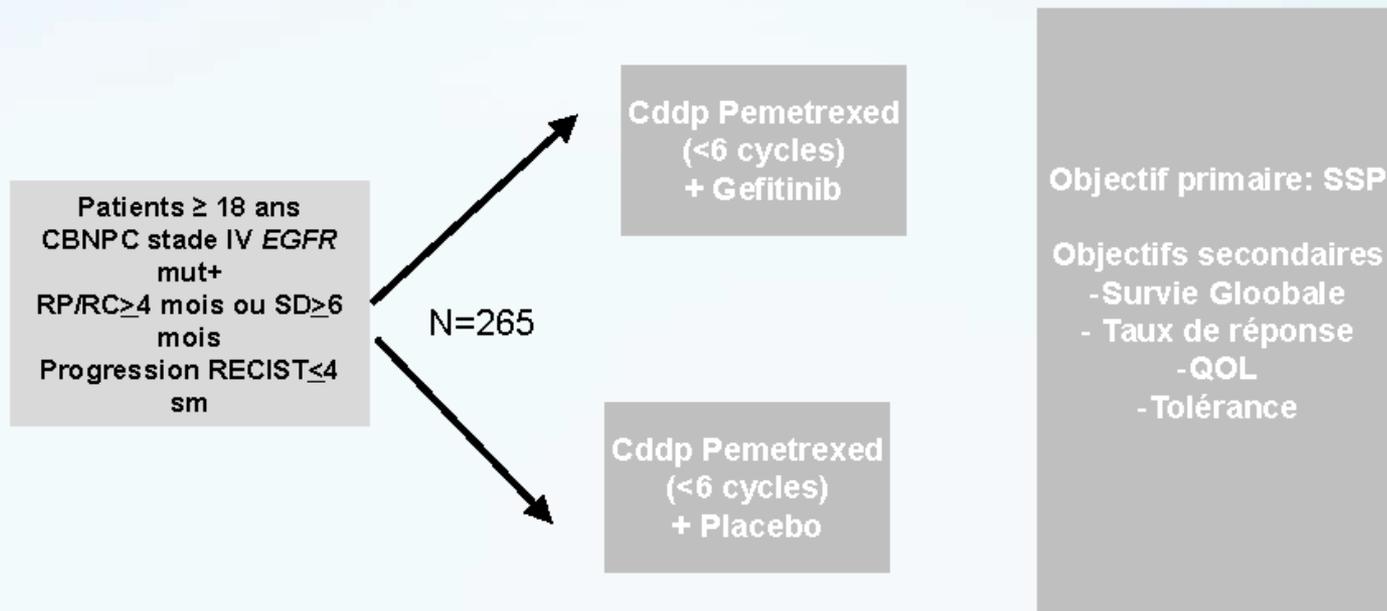
Place de la rebiopsie

Rechute multi-organes, rapide/symptomatique
=> modification du traitement systémique

Les traitements « conventionnels »
(chimiothérapie, TKI EGFR)

- Chimiothérapie
- Chimiothérapie + poursuite TKI EGFR
- TKI EGFR 3^{ème} génération

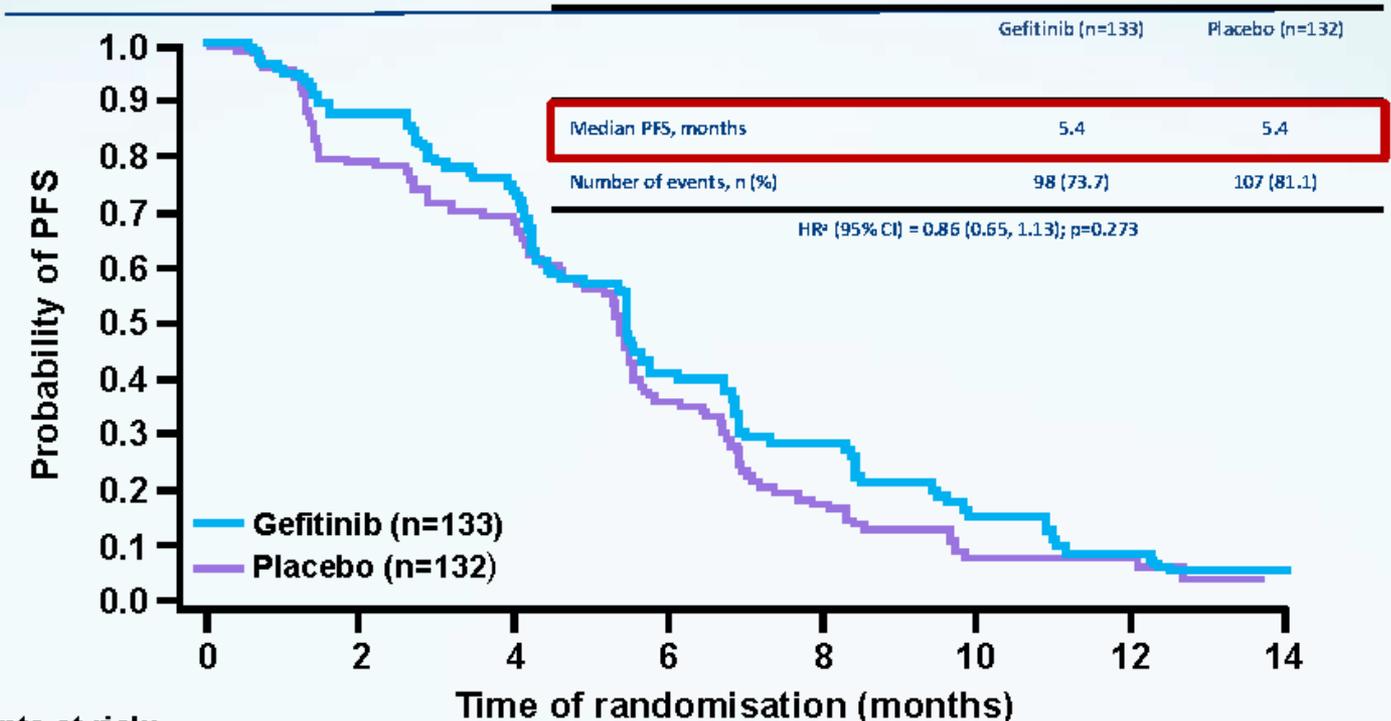
IMPRESS (1)



Mok, ESMO 2014, LBA-2



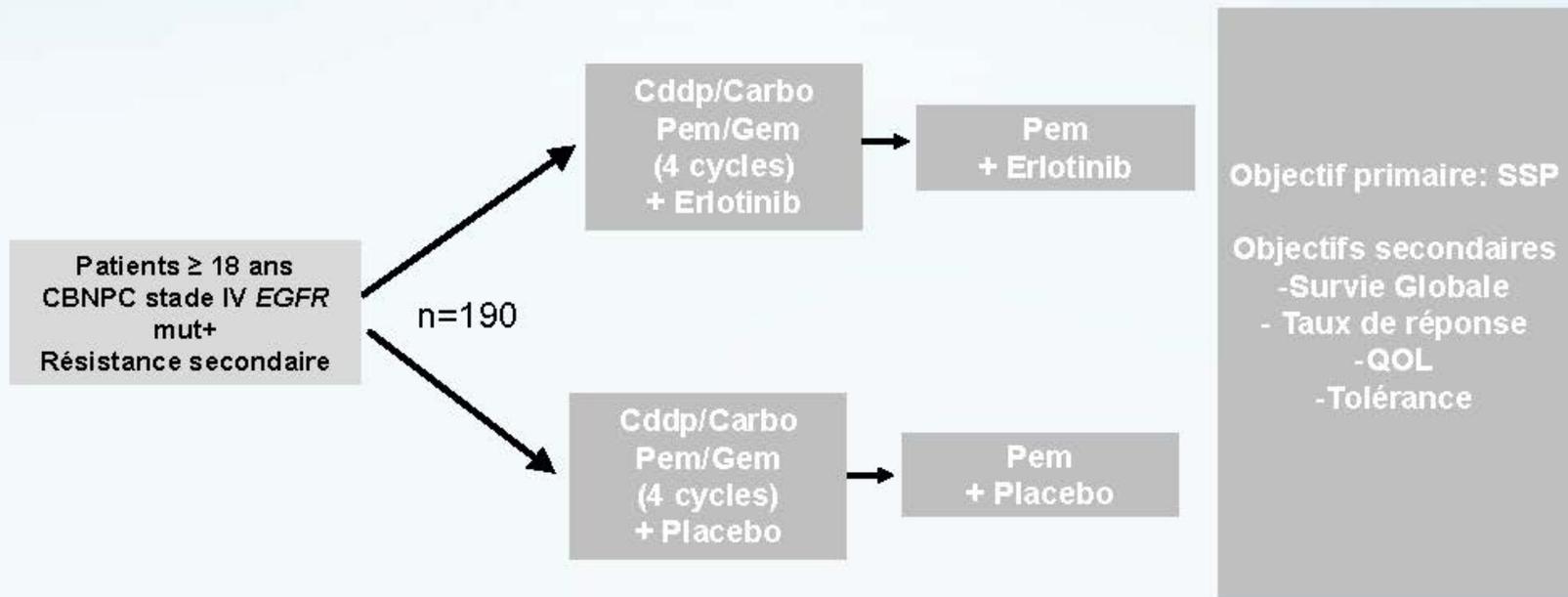
IMPRESS (2)



Patients at risk:

	0	2	4	6	8	10	12	14
Gefitinib	133	110	88	40	25	12	6	0
Placebo	132	100	85	39	17	5	4	0

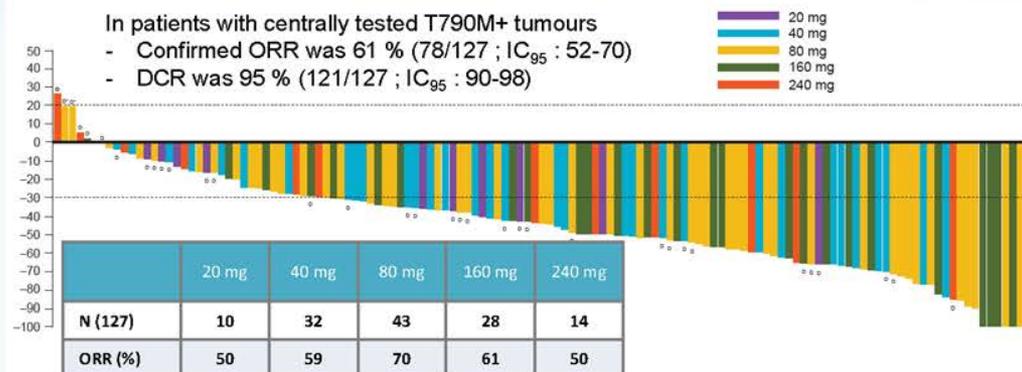
FLARE: ça continue!



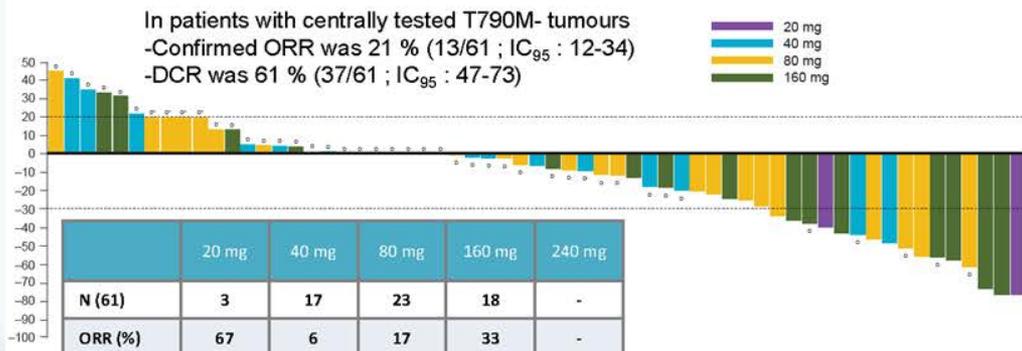
L'AZD9291, TKI-EGFR de 3^{ème} génération

- 253 patients CBNPC EGFR+; résistance secondaire

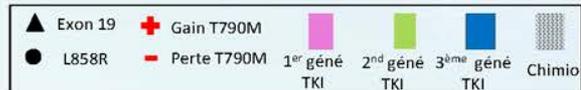
Best percentage change
from baseline in target lesion size



Best percentage change
from baseline in target lesion size



Après la résistance secondaire, les re-re-biopsies...



Première biopsie

Biopsies ultérieures

T790M négatif (n=26)

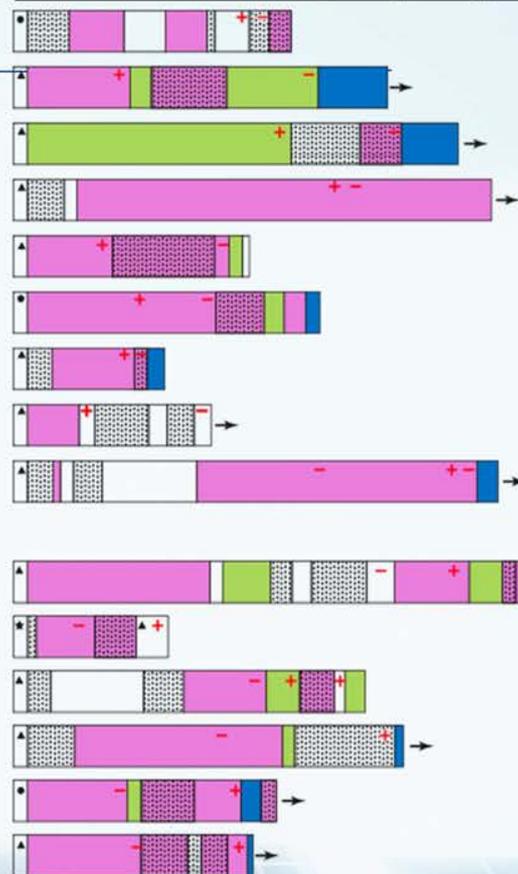


T790M positif (n=31)



Perte T790M

Gain T790M



Prévenir l'apparition des résistances

TKI EGFR en Adjuvant ?

Tumeur
réséquée

Anti-angiogéniques ?

Irradiation prophylactique cérébrale ?

TKI EGFR 3^{ème} génération ?

Stade IV

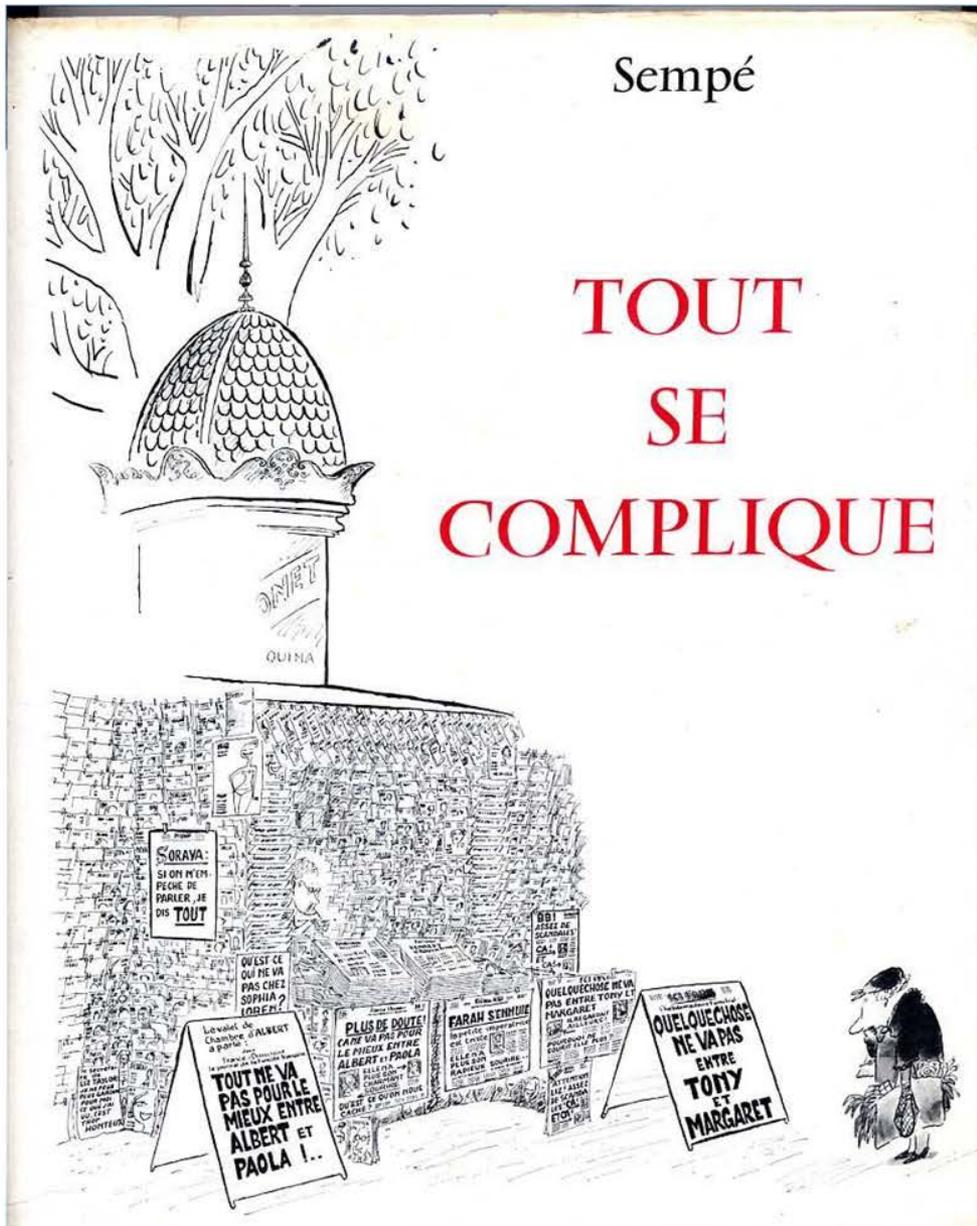
Chimiothérapie ?

Radiothérapie stéréotaxique sur
métastases cérébrales résiduelles ?

Immunothérapie ?

Sempé

TOUT SE COMPLIQUE



Merci!

Roche